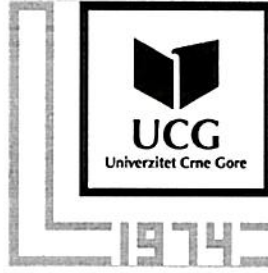


**MEDICINSKI  
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb  
81000 PODGORICA  
CRNA GORA  
Tel: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
[www.ucg.ac.me/med](http://www.ucg.ac.me/med)  
[infomedf@ucg.ac.me](mailto:infomedf@ucg.ac.me)



**FACULTY OF  
MEDICINE**

Address: Krusevac bb  
81000 PODGORICA  
MONTENEGRO  
Phone: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
[www.ucg.ac.me/med](http://www.ucg.ac.me/med)  
[infomedf@ucg.ac.me](mailto:infomedf@ucg.ac.me)

Broj: 617/13-1  
Podgorica, 22.04.2024. godine

**Univerzitet Crne Gore  
Odbor za doktorske studije  
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda mr sc Veselinke Vukićević.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET  
DEKAN,**

**Prof. dr Miodrag Radunović**

**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**Broj: 617/13**  
**Podgorica, 18.04.2024. godine**

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 18.04.2024. godine donijelo je

**ODLUKU**

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata mr sc Veselinke Vukićević broj: 80/5-3 od 26.02.2024. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Efekte implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori**“ kandidata **mr sd Veselinke Vukićević**.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i inovirani obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 80/5-2 od 26.02.2024. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

**OBRAZLOŽENJE**

Mr sc Veselinke Vukićević podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom **“Efekte implementacije dodatnih mjera minimizacije rizika na propisivačku praksu valproata u Crnoj Gori”** dana 07.11.2023. godine (Broj prijave: 1249).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 29.11.2023. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidatkinje mr sc Veselinke Vukićević u sastavu: prof. dr Snežana Crnogorac, prof. dr Sandra Vezmar Kovačević, doc. dr Snežana Mugoša, prof. dr Nataša Duborija Kovačević i prof. dr Vesna Miranović.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 07.02.2024. godine i 16.02.2024. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:80/5-3 od 26.02.2024. godine u kojem je predložila novi naziv teme “Efekte implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproate ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori” i određene korekcije, što je kandidatkinja ispoštovala i dostavila novu Prijavu teme, broj: 80/5-2 od 26.02.2024. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 18.04.2024. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 80/5-3 od 26.02.2024. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTET**  
**PREDSJEDAVAJUĆI,**  
**Prof. dr Miodrag Radunović, dekan**





## OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Mr pharm. Veselinka Vukićević
Fakultet	Medicinski Fakultet
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	8/2019
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Efekti implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori
Na engleskom jeziku	Impact of the Pregnancy Prevention Programme implementation on prescribing of valproates to women of reproductive age in Montenegro
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	18.04.2024.
Naučna oblast doktorske disertacije	Klinička farmacija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana polaznih istraživanja za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Efekti implementacije dodatnih mjera minimizacije rizika na propisivačku praksu valproata u Crnoj Gori“, doktoranda Mr pharm. Veselinke Vukićević, održana je dana 07.02.2024. godine i 16.02.2024. godine, pred Komisijom imenovanom od strane Vijeća Medicinskog fakulteta, a na osnovu prethodne saglasnosti Odbora za doktorske studije Univerziteta Crne Gore u sastavu:</p> <p>Prof. dr Snežana Crnogorac, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednica;</p> <p>Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević, redovna profesorica Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor – član;</p> <p>Doc. dr Snežana Mugoša, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore komentor;</p> <p>Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član;</p> <p>Prof. dr Vesna Miranović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član;</p> <p>Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević je oba dana bila uključena u rad Komisije putem zoom platforme. Prvog dana kandidatkinja je pred Komisijom uz vizuelnu prezentaciju iznijela osnovnu ideju istraživanja-uvod u problematiku, proučenu aktuelnu literaturu i dosadašnja istraživanja u toj oblasti, hipotezu i ciljeve, materijal i metode istraživanja, kao i očekivani naučni doprinos.</p>	



Nakon izlaganja kandidatkinje, te upoznavanja Komisije sa sadržinom mejla Mr pharm. spec. Maje Stanković, saradnice u nastavi na studijskom programu Farmacija, a vezano za predloženu temu istraživanja, koji je dostavljen na privatni mejl, Komisija je odlučila da prekine rad i da zatraži mišljenje dekana i Komisije za doktorske studije. Dana 08.02.2024. godine održana je sjednica Komisija za doktorske studije Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, kojoj je prisustvovao i dio članova Komisije za ocjenu prijave. Komisija za doktorske studije, nakon upoznavanja sa mejlom i sprovedene diskusije u kojoj su uzeli učešće svi prisutni donijela je

**Zaključak**

1. Da Institut za lijekove i medicinska sredstva kao nosilac projekta, dostavi akt – saglasnost da doktorandkinja Mr pharm. Veselinka Vukićević može koristiti IT rješenja koja su kreirana u okviru projekta „Praćenje propisivanja diklofenaka u cilju optimizacije njegove bezbjedne primjene“ za potrebe naučno istraživačkih aktivnosti u cilju izrade svoje doktorske disertacije.
2. Da nakon dostavljanja akta, Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije može nastaviti dalji postupak vezan za odbranu polaznih istraživanja Mr pharm. Veselinke Vukićević, u skladu sa Pravilima doktorskih studija UCG.
3. O toku sjednice vođen je Zapisnik.
4. Dana 09.02.2024. godine Institut za lijekove i medicinska sredstva je dostavio traženu saglasnost (akt broj:1010/24/6/2-850 od 08.02.2024. godine).
5. Komisija za ocjenu prijave u dozvoljenom roku od trideset dana od imenovanja, je održala nastavak odbrane polaznih istraživanja za izradu doktorske disertacije dana 16.02.2024. godine sa početkom u 12.00 časova.
6. Istog dana, dekanski kolegijum Medicinskog fakulteta je dostavio novi mejl Mr pharm. spec. Maje Stanković, a povodom predloga teme doktorske disertacije (broj:313 od 16.02.2024. godine) Komisiji za ocjenu prijave na upoznavanje.
7. Komisija prije nastavka rada u skladu sa Pravilima doktorskih studija, diskutovala je o dostavljenom mailu, i odlučila da, a imajući u vidu prethodni zaključak Komisije za doktorske studije od 08.02.2024. godine nastavi sa radom.
8. Mr pharm. Veselinka Vukićević je na početku sjednice izložila detaljno metodologiju istraživanja, ciljeve, hipoteze i naučni doprinos.
9. Nakon izlaganja kandidatkinje, primjedbi, sugestija i postavljanja pitanja, članovi Komisije su ocijenili potrebu za doradom prijave teme doktorske disertacije, što je kandidatkinja prihvatila i dostavila inoviranu verziju članovima Komisije na saglasnost.

**B. OCJENA PRIJAVE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE**

**B1. Obrazloženje teme**

Farmakovigilanca je, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) naučna disciplina koja obuhvata aktivnosti vezane za detekciju, prikupljanje, procjenu, prevenciju i reagovanje na neželjena dejstva lijekova, kao i druge probleme u vezi sa njihovom primjenom (1). Prema regulativi Evropske unije (EU), ali i prema Zakonu o lijekovima („Službeni list CG“ br. 080/20) neželjenim dejstvom lijeka se smatra svaki njegov štetni i nenamjerno izazvani efekat (2). Iako se početak razvoja farmakovigilance kao naučne discipline vezuje za teratogeni efekat talidomida (3), nedostatak pouzdanih informacija i neadekvatno informisanje o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i dalje značajno otežava donošenje važnih odluka, kako pacijentkinjama tako i zdravstvenim radnicima.

Za određene lijekove sa poznatim teratogenim efektom, u Crnoj Gori, kao i u zemljama EU, obavezna je implementacija dodatnih mjera minimizacije rizika - Programa prevencije trudnoće (Pregnancy Prevention Programme, PPP). U pitanju je set aktivnosti i mjera koje se sprovode u cilju minimizacije rizika od teratogenosti: obavezno testiranje na trudnoću prije početka terapije,



obavezna primjena pouzdane kontracepcije tokom terapije, distribucija edukativnih materijala za zdravstvene radnike i pacijente, vizuelna upozorenja na pakovanju lijeka i sl. Na zahtjev CINMED, PPP je u Crnoj Gori implementiran za određene lijekove (valproati, retinoidi, lenalidomid, vismodegib) u skladu sa praksom u zemljama EU, pri čemu je implementacija programa obaveza farmaceutske kompanije koja je nosilac dozvole za lijek.

Uspješna implementacija PPP, kao i procjena efekata preduzetih mjera predstavlja veliki izazov. Brojna istraživanja govore da se uprkos preduzetim mjerama i dalje bilježe posljedice teratogenih efekata lijekova, a Evropska agencija za lijekove (European Medicines Agency, EMA) je tim povodom donijela Strategiju za mjerenje uticaja farmakovigilance, koja je prva ove vrste u svijetu (4).

Poseban značaj sa aspekta prevencije teratogenosti imaju valproati (natrijum valproat, valproinska kiselina), dobro poznati lijekovi koji su u Crnoj Gori odobreni za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja, a u nekim zemljama i za prevenciju migrene. Iako je teratogeni efekat ovih lijekova poznat, zbog nezadovoljavajućih rezultata mjera koje su bile na snazi od 2014. godine, EMA je 2018. godine donijela odluku o obaveznoj implementaciji PPP, koji je implementiran i u Crnoj Gori. Program se sastoji od više elemenata i edukativnih materijala (Vodič za propisivače, Vodič za pacijentkinje, Kartica za pacijentkinje, Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom pri primjeni valproata, Pismo za ljekare, Pismo za farmaceute, Poster podsjetnik za apoteke, Vizuelno upozorenje na pakovanju lijeka) koji se distribuiraju jednom godišnje, a sadrže informacije o preporukama, restrikcijama i kontraindikacijama u vezi sa primjenom valproata kod djevojaka i žena reproduktivne dobi (5). Na nivou EU su realizovana brojna istraživanja u cilju procjene efekata implementacije ovih mjera, dok će istraživanje koje je planirano u okviru ove doktorske disertacije procijeniti efekte implementacije Programa prevencije trudnoće za valproate u Crnoj Gori i dodatno po prvi put uključiti muškarce u procjenu, na osnovu novih preporuka iz Velike Britanije.

Pregledom literature zaključeno je da trudnice po pravilu ne učestvuju u kliničkim ispitivanjima lijekova, dok informacije o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće, koje se prikupljaju nakon stavljanja lijeka u promet, pacijentima i zdravstvenim radnicima postaju dostupne tek nakon nekoliko godina. Novija istraživanja pokazuju da i za lijekove koji su odobreni od strane Američke Uprave za hranu i lijekove (*U.S. Food & Drug Administration, FDA*) u periodu od januara 2010. do decembra 2019. u svega oko 20% slučajeva uputstva sadrže jasne podatke o primjeni lijeka u toku trudnoće i dojenja kod ljudi (6).

Sa druge strane, studija o primjeni lijekova u toku trudnoće, sa akcentom na prvi trimestar i lijekove koji se izdaju na ljekarski recept, koju su sproveli *Mitchell* i saradnici, je pokazala da je primjena lijekova u toku trudnoće u porastu, kao i da većina žena u nekom periodu tokom trudnoće koristi bar jedan lijek (7). Istraživanje o propisivanju potencijalno teratogenih lijekova 12 mjeseci prije i u toku trudnoće, sprovedeno u Holandiji, obuhvatilo je 203.962 trudnoće evidentirane u periodu od 1999. do 2007. godine. Zaključak ovog istraživanja je da je kod 5% trudnica primijenjen lijek sa potencijalnim teratogenim dejstvom, dok je 0,66% trudnica primilo lijek iz kategorije X prema *FDA* kategorizaciji lijekova (8).

Čak i kada su efekti primjene lijeka u trudnoći poznati, multinacionalna istraživanja sprovedena putem anonimnih *on-line* upitnika pokazuju da različiti izvori informacija često sadrže neusaglašene, pa čak i kontradiktorne informacije, što dodatno otežava donošenje ispravnih odluka, a može rezultirati i prestankom primjene terapije usljed zabrinutosti pacijentkinje. Iz ovih razloga, potrebno je da pouzdane, na dokazima zasnovane i usaglašene informacije o bezbjednosti primjene lijeka u toku trudnoće budu lako dostupne zdravstvenim radnicima, ali i pacijentima (9-10).

Kada su u pitanju zemlje okruženja, istraživanja na temu primjene lijekova u toku trudnoće su takođe pokazala da sa trudnoćom raste izloženost lijekovima. Ođalović i saradnici su, analizom propisivanja u Srbiji, došli do zaključka da sa trudnoćom raste prije svega izloženost lijekovima koji se izdaju na ljekarski recept, dok je primijećeno da se u toku trudnoće smanjuje samomedikacija, odnosno primjena lijekova koji se izdaju bez ljekarskog recepta (11). Osim toga, isti autor, istraživanjem koje je obuhvatilo analizu podataka prikupljenih za 236 žena, sa ciljem analize karakteristika majke koje



utiču na potrebu primjene lijekova u toku trudnoće, zaključuje da je primjena lijekova u periodu prije trudnoće najznačajniji faktor koji utiče na primjenu lijekova u toku trudnoće (12).

Na nivou EU, posebna pažnja je posvećena teratogenim efektima antiepileptika, prije svega valproata (natrijum valproat, valproinska kiselina). Meador i saradnici u rezultatima sistematskog pregleda literature navode da je incidenca kongenitalnih anomalija kod djece čije su majke imale epilepsiju približno tri puta veća u odnosu na zdrave žene. Ovaj rizik je značajno veći kod djece koja su *in utero* izložena valproatima (13). Istraživanja su pokazala da 30-40% djece predškolskog uzrasta koja su bila izložena valproatima *in utero* ima razvojne probleme, te da je rizik od malformacija kod djece izložene valproatima u toku trudnoće oko 10% u odnosu na 2-3% kod ostale djece. Dalje, izloženost valproatima u toku trudnoće je povezana sa povišenim rizikom od poremećaja tipa autizma ili simptoma poremećaja hiperaktivnosti sa deficitom pažnje (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*) (14 - 16). Koeficijent inteligencije izmjeren kod djece od 6 godina koja su *in utero* bila izložena valproatima je bio prosječno 7-10 bodova niži u odnosu na djecu izloženu drugim antiepilepticima (17).

Na osnovu ovih informacija, EMA je 2014. godine donijela preporuke za ograničenje primjene valproata kod žena i djevojaka (18). Ove mjere je nosilac dozvole za lijekove koji sadrže valproate, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva, krajem 2014. godine implementirao i u Crnoj Gori. Studija presjeka, koja je sprovedena 2016. godine među ljekarima u 5 zemalja EU je pokazala da su ove mjere dale određene rezultate kada je u pitanju informisanost zdravstvenih radnika – 92,1% ljekara je potvrdilo da informiše pacijentkinje o riziku primjene valproata u toku trudnoće (19). Međutim, uprkos ovim mjerama, Wise je 2017. godine ustanovio da oko 2/3 žena koje su koristile valproate nijesu bile svjesne upozorenja koja se odnose na teratogenost (20). Takođe, multinacionalna studija o upotrebi lijeka u zemljama EU koja je obuhvatila podatke iz Francuske, Njemačke, Švedske i Velike Britanije je pokazala ograničen efekat preduzetih mjera (21).

Nezadovoljavajući efekti preduzetih mjera za prevenciju teratogenih efekata valproata su bili povod za prvu javnu raspravu o procjeni bezbjednosti lijeka na nivou EU, koju je organizovala EMA 26.09.2017. godine. Nakon toga, 2018. godine, EMA je uvela još strožije restrikcije primjene valproata uz obaveznu implementaciju PPP, sa ciljem minimizacije rizika od teratogenosti (22). Krajem 2018. godine PPP je implementiran i u Crnoj Gori, od strane nosioca dozvole za lijek, u saradnji sa CInMED. Tom prilikom su distribuirani edukativni materijali koji su sadržali sljedeće elemente:

1. Vodič za zdravstvene radnike
1. Godišnji obrazac o upoznatosti sa rizikom primjene valproata
2. Poster podsjetnik za farmaceuta
3. Pismo za ljekara
4. Pismo za farmaceuta
5. Vodič za pacijentkinju
6. Kartica za pacijentkinju

Edukativni materijali sadrže detaljne informacije o preporukama, kontraindikacijama i restrikcijama u vezi sa primjenom valproata kod djevojaka i žena reproduktivne dobi (5). Redistribucija edukativnog materijala se obavlja jednom godišnje, dok je od 2019. godine u Crnoj Gori u prometu pakovanje lijeka koje sadrži vizuelno i tekstualno upozorenje na rizik od teratogenosti. Implementacijom PPP su obuhvaćeni ljekari opšte prakse, specijalisti ginekologije, neurologije, psihijatrije, neuropsihijatrije, farmaceuti, kao i pacijentkinje koje koriste valproate.

Nakon implementacije PPP u zemljama EU su realizovana brojna istraživanja u cilju procjene efekata PPP na propisivanje valproata i prevenciju teratogenih efekata. Studija presjeka koja je realizovana u Irskoj putem anonimnih upitnika je obuhvatila ljekare opšte prakse, farmaceute i specijaliste. Rezultati ovog istraživanja govore da iako je većina zdravstvenih radnika upoznata sa rizikom od teratogenih efekata valproata, značajan broj specijalista potcenjuje ovaj rizik (23). Slično ispitivanje je, kao dio multinacionalne studije inicirane od strane EMA, putem anonimnih upitnika sprovedeno



u Danskoj u periodu od januara 2019. do septembra 2020. godine. Zaključak ovog istraživanja je da je većina zdravstvenih radnika i pacijenata svjesna rizika od teratogenih efekata valproata, ali da se ipak u praksi nedovoljno poštuju preporuke navedene u Programu, te da je uticaj ovog programa nedovoljan (24). Analiza propisivanja valproata u Francuskoj je sprovedena putem dvije prospektivne studije 2018. i 2020. godine, a pokazala je da nakon 2017. godine nije došlo do značajnog unapređenja prakse, pri čemu je zabilježeno izraženije poštovanje preporuka od strane neurologa, u odnosu na ostale specijaliste (25). Međutim, u Škotskoj je izvršena analiza svih recepata za valproate koji su propisivani ženama, u periodu od 2011. do 2019. godine, pri čemu su podaci dobijeni iz nacionalnog informacionog sistema za recepte kao i iz registara trudnoće. Rezultati ove analize su pokazali da je nakon implementacije mjera prevencije došlo do značajnog smanjenja stope žena reproduktivne dobi kojima su propisivani valproati, dok je broj trudnoća kod žena na terapiji valproatima dvostruko manji (26).

Konačno, u junu 2023. godine su objavljeni rezultati velike studije koja je realizovana na zahtjev EMA, a kojom su obuhvaćene elektronske baze podataka u 5 zemalja: Danskoj, Španiji, Holandiji, Velikoj Britaniji i Italiji (Toskana). Cilj ovog istraživanja je procjena uticaja mjera minimizacije rizika od teratogenog efekta valproata koje su implementirane 2018. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 69.533 pacijentkinja reproduktivne dobi koje su koristile valproate u navedenim zemljama u periodu od 2010. do 2020. godine. Pokazalo se da je u Italiji, Španiji i Velikoj Britaniji nakon implementacije mjera došlo do značajnog smanjenja primjene valproata kod žena reproduktivne dobi, dok u Holandiji ovo smanjenje nije bilo značajno u poređenju sa ranijim periodom. Ipak, stopa primjene kontraceptiva istovremeno sa valproatima je niska u svim zemljama (<25%) a povećana je nakon implementacije PPP samo u Holandiji. Još uvijek se evidentira značajan broj trudnoća pri primjeni valproata, ali je ovaj broj nakon implementacije PPP smanjen u Italiji, Španiji i Holandiji, dok je u Velikoj Britaniji veći u odnosu na prethodni period. Konačan zaključak ovog istraživanja je da primjena mjera za minimizaciju rizika od teratogenosti valproata zahtijeva kontinuirani nadzor, kako bi se procijenila potreba za dodatnim mjerama u budućnosti (27).

Agencija za lijekove Velike Britanije (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*) je u decembru 2022. godine donijela nove preporuke, koje se odnose na restrikciju primjene valproata kod osoba mlađih od 55 godina oba pola, zbog rizika za potomstvo u slučaju primjene valproata u trudnoći, kao i zbog moguće smanjene plodnosti muškaraca na terapiji valproatima, a trenutno se na nivou EU procjenjuje rizik od neurorazvojnih poremećaja kod djece čiji su očevi bili izloženi valproatima (28).

Iako su prve mjere minimizacije rizika od teratogenosti primijenjene 2014. godine, a zatim 2018. godine implementiran Program prevencije trudnoće, u Crnoj Gori i zemljama regiona do sada nije analizirana bezbjednost primjene valproata, niti uticaj implementacije PPP na propisivanje ovih lijekova. Analiza upotrebe lijekova propisanih na recept u Crnoj Gori za 2018. godinu, koju je objavio Institut za javno zdravlje Crne Gore, navodi valproate (natrijum valproat, valproinska kiselina) kao jedan od 10 najčešće propisivanih lijekova za nervni sistem (29) što dodatno ukazuje na značaj uspješne implementacije mjera za prevenciju teratogenog djelovanja ovih lijekova u Crnoj Gori.

## **B2. Cilj i hipoteze**

Opšti cilj istraživanja:

1. Utvrditi efekte implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori.

Posebni ciljevi istraživanja:

2. Izvršiti analizu propisivanja valproata kod pacijenata ženskog i muškog pola u Crnoj Gori.
3. Utvrditi učestalost propisivanja kontracepcije pacijentkinjama reproduktivne dobi koje koriste valproate, prije i poslije implementacije PPP.
4. Utvrditi broj slučajeva trudnoće kod žena izloženih valproatima, prije i poslije implementacije PPP.



5. Analizirati prediktivnost demografskih i kliničkih podataka pacijentkinja na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori.
6. Utvrditi stepen informisanosti, stavove i ponašanje u vezi sa implementacijom PPP, pacijentkinja reproduktivne dobi na terapiji valproatima u Crnoj Gori.
7. Predložiti model unapređenja implementacije PPP u Crnoj Gori.

Na osnovu navedenih ciljeva, postavljene su sljedeće hipoteze:

- H01: Implementacija PPP je značajno uticala na smanjenje propisivanja valproata kod žena reproduktivne dobi u Crnoj Gori.
- H02: Implementacija PPP je uticala na smanjenje udjela pacijentkinja reproduktivne dobi u ukupnom propisivanju valproata u Crnoj Gori
- H03: Propisivanje kontracepcije kod pacijentkinja reproduktivne dobi na terapiji valproatima je češće nakon implementacije PPP
- H04: Broj slučajeva trudnoće kod žena na terapiji valproatima je nakon implementacije PPP značajno manji u odnosu na period prije implementacije PPP.
- H05: Propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi je u vezi sa određenim demografskim i kliničkim podacima pacijentkinja
- H06: Pacijentkinje reproduktivne dobi na terapiji valproatima u Crnoj Gori su primile i razumjele edukativne materijale namijenjene pacijentkinjama u okviru implementacije PPP
- H07: Implementaciju PPP u Crnoj Gori je potrebno unaprijediti u cilju uspješnije implementacije.

### **B3. Metode i plan istraživanja**

Za potrebe istraživanja će biti dostupni podaci u informacionom sistemu primarne zdravstvene zaštite (IS PZZ), u periodu nakon 01.01.2016. godine. Podaci obuhvataju informacije o propisivanim lijekovima, dijagnozama i anamnestičkim podacima, za pacijente kojima je najmanje jednom u ovom periodu propisan valproat. Dostupni podaci se odnose na informacije koje u IS unosi izabrani doktor i izabrani ginekolog. Za potrebe istraživanja će biti korišćeni anonimizirani podaci, istraživači neće imati uvid u lične podatke pacijenata i zdravstvenih radnika. Dodatno, za potrebe istraživanja će biti korišćeni i podaci o potrošnji valproata u Crnoj Gori, uz saglasnost Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore i CInMED-a. Dijagnoze i indikacije će biti kategorisane u skladu sa Međunarodnom klasifikacijom bolesti (MKB klasifikacija) dok će lijekovi biti prikazani prema internacionalnom nezaštićenom nazivu (INN) i Anatomsko terapijsko-hemijskoj klasifikaciji (ATC).

Istraživanje je podijeljeno u tri segmenta.

1. Prvi segment istraživanja se odnosi na opservacionu, retrospektivnu, nacionalnu studiju u cilju analize propisivanja valproata u Crnoj Gori. Istraživanjem će biti obuhvaćeni podaci u IS PZZ za period od 01.01.2016. do 31.12.2022. godine.

Kriterijum za uključenje pacijenata: najmanje jedan propisan recept za valproate u navedenom periodu. Istraživanjem će biti obuhvaćeni pacijenti muškog i ženskog pola. Analizom će biti obuhvaćen broj pacijenata, broj propisanih i realizovanih recepata za valproate, kao i broj propisanih i izdatih pakovanja lijeka, po godinama. Podaci će biti stratifikovani prema INN lijeka koji sadrži valproate, polu i starosti pacijenta, indikaciji i mjestu propisivanja lijeka, kao i specijalnosti propisivača. Indikacije za propisivanje valproata će biti klasifikovane u četiri grupe indikacija:

- a) indikacije koje se odnose na epilepsiju
- b) indikacije koje se odnose na psihijatrijske poremećaje
- c) indikacije koje se odnose na migrenu



d) sve ostale indikacije.

2. Drugi segment istraživanja se odnosi na opservacionu, retrospektivnu, nacionalnu studiju u cilju detaljne analize efekata implementacije PPP na propisivanje valproata kod žena reproduktivne dobi. Istraživanjem će biti obuhvaćeni podaci IS PZZZ u periodu nakon 01.01.2016. Kriterijumi za uključnje:

- pacijenti ženskog pola,
- uzrast pacijentkinja: 12-55 godina,
- prvi propisan recept za valproate do 01.01.2023.

Kriterijumi za isključenje:

- nema realizovanih recepata za valproate u periodu nakon 01.01.2016.

Predmet analize će biti:

- propisivanje valproata,
- propisivanje ostalih lijekova odobrenih za indikacije u kojima je propisivan valproat,
- propisivanje lijekova za kontracepciju,
- identifikacija i analiza slučajeva trudnoće izložene valproatima.

Indikacije će biti klasifikovane u grupe indikacija koje se odnose na epilepsiju, psihijatrijske poremećaje, migrenu i ostale dijagnoze. Analizom će biti obuhvaćeno propisivanje valproata i ostalih lijekova odobrenih za terapiju epilepsije, bipolarnog poremećaja i prevenciju migrene. Primjena kontracepcije će biti posmatrana kao recepti za sve lijekove odobrene za ovu namjenu i dijagnoze koje se odnose na kontracepciju, u periodu izloženosti valproatima. Za potrebe detekcije slučajeva trudnoće izložene valproatima će biti selektovane pacijentkinje sa evidencijom bar jedne od dijagnoza koje se odnose na trudnoću, prekid trudnoće i porođaj, u posmatranom periodu. Identifikovani slučajevi će biti selektovani i izvršiće se detaljna analiza anonimiziranih kartona pacijentkinja. Biće ustanovljen broj i karakteristike (starost pacijentkinje, indikacija propisivanja valproata, mjesto propisivanja) trudnoća izloženih valproatima u periodu prije i nakon implementacije PPP.

3. Treći segment istraživanja se odnosi na studiju presjeka, kojom će u periodu 01.06.2024. – 01.10.2024. biti ispitana informisanost, stavovi i ponašanje pacijentkinja na terapiji valproatima u vezi sa implementacijom PPP. Kriterijumi za uključnje:

- uzrast 16-40 godina,
- najmanje jedan propisan recept za valproate u prethodnih 12 mjeseci.

Kriterijumi za isključenje:

- pacijentkinje koje, prema procjeni izabranog doktora, nijesu u stanju da samostalno razumiju i popune upitnik
- pacijentkinje koje nijesu voljne da učestvuju u istraživanju (ne žele da potpišu informisani pristanak).

Kao instrument istraživanja biće kreiran upitnik, po uzoru na javno dostupne upitnike korišćene u iste svrhe u zemljama EU, uz poštovanje smjernice EMA, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators*. Istraživanje će biti realizovano u po jednom gradu u centralnoj, južnoj i sjevernoj regiji Crne Gore, uz saglasnost zdravstvenih ustanova u kojima će biti realizovano. Veličina uzorka je 240 pacijentkinja, određena na osnovu procijenjenog broja pacijentkinja navedenog uzrasta na terapiji valproatima, primjenom

tabele autora Krejcie&Morgan (1970)(30). Ispitanice će upitnik popunjavati dobrovoljno, anonimno, prilikom posjete izabranom doktoru, uz informisani pristanak pacijentkinja ili njihovih roditelja/staratelja za pacijentkinje mlađe od 18 godina.

Za potrebe istraživanja, anonimizirani podaci će iz IS PZZ biti ekstrahovani u vidu Data Warehouse (DWH). Ekstrakcija i filtriranje podataka će biti izvršeno od strane IT kompanije koja održava IS zdravstvene zaštite, kao i IS CInMED, što garantuje kvalitet i bezbjednost podataka. Za kreiranje sistema izvještavanja korišćen je Oracle Business Intelligence softver. Za potrebe prvog segmenta istraživanja, prvi modul sistema izvještavanja je kreiran na osnovu iskustva, po uzoru na sistem izvještavanja koji je realizovan u okviru projekta Monitoring the prescription of diclofenac with the aim of optimisation of its safe use, Grant Contract – External Actions Of The European Union – CFCU/MNE/128, project manager: Maja Stanković, nosilac projekta: Institut za lijekove i medicinska sredstva, u kojem je doktorandkinja učestvovala u svojstvu istraživača. Za potrebe drugog segmenta istraživanja, kreiran je drugi modul sistema izvještavanja, na osnovu zahtjeva i specifikacije doktorandkinje i mentora.

Statistička analiza će biti izvršena pomoću Microsoft Excel i upotrebom softvera PASW (Predictive Analytics SoftWare) verzija 26.0, (SPSS Inc., Chicago, Illinois). U obradi podataka će biti korišćena deskriptivna i inferencijalna statistika. Deskriptivnom statistikom će biti opisano kretanje broja propisanih i izdatih recepata valproata kroz godine koje obuhvata period istraživanja, kao i dostupni demografski i klinički podaci pacijenata i propisivača. Kontinuirane promenljive biće izražene kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), sa opsegom, a kategorički podaci će biti predstavljeni u procentima. Ukoliko podaci budu pokazali normalnu distribuciju, biće korišćeni parametarski testovi (Studentov t-test), u suprotnom neparametarski (Mann Whitney U test) za poređenje propisivanja valproata prije i posle uvođenja PPP. Multiplom logističkom regresionom analizom će biti testiran uticaj varijabli kao što su pol, starost, indikacija propisivanja, specijalnost propisivača i mjesto propisivanja na predikciju smanjenja propisivanja valproata. Model logističke regresije biće građen korišćenjem postepenog (stepwise) modela za isključivanje varijabli, sa pragom od 0,1. Rezultati regresije biće prezentovani kao odnosi šansi (odds ratio, OR) i njihovi 95% intervali pouzdanosti (confidence interval, CI). p-vrednost  $<0,05$  će biti smatrana statistički značajnom. Podaci će biti prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.

Istraživanje će se sprovoditi u skladu sa aktuelnim etičkim načelima, Helsinškom deklaracijom 1964. kao i Zakonom o zaštiti podataka o ličnosti ("Službeni list Crne Gore", br. 079/08 od 23.12.2008, 070/09 od 21.10.2009, 044/12 od 09.08.2012, 022/17 od 03.04.2017). Lični podaci o pacijentkinjama, kao i lični podaci propisivača, neće biti dostupni istraživačima, već će biti analizirani anonimizirani podaci. Za potrebe istraživanja i korišćenje podataka u informacionom sistemu zdravstvene zaštite je pribavljena saglasnost Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore, kao i saglasnost CInMED za korišćenje podataka koje prikuplja CInMED. Odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore će biti zatraženo nakon odobrenja teme doktorske disertacije.

#### **B4. Naučni doprinos**

Istraživanjem će biti izvršena analiza propisivanja valproata na osnovu podataka u Informacionom sistemu primarne zdravstvene zaštite. Biće utvrđen uticaj implementacije Programa prevencije trudnoće kao regulatorne mjere, na propisivanje i minimizaciju teratogenih efekata lijeka. Takođe, biće ispitan uticaj demografskih i kliničkih podataka pacijentkinja na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori, kao i stepen informisanosti, stavovi i ponašanje pacijentkinja reproduktivne dobi, na terapiji valproatima, u vezi sa implementacijom PPP.

Rezultati istraživanja će biti publikovani u relevantnim naučnim časopisima i prezentovani stručnoj javnosti putem stručnih i naučnih skupova u zemlji i inostranstvu. Istraživanje će obezbijediti podatke na osnovu kojih će biti predloženo unapređenje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori.



Istraživanje će skrenuti pažnju zdravstvenih radnika i pacijentkinja na značaj prevencije teratogenog djelovanja lijekova, ali i na značaj aktivnog prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijekova primijenjenih u periodu trudnoće. Doktorska disertacija će CInMED kao regulatornom organu omogućiti uvid u uspješnost implementacije PPP u cilju smanjenja rizika od teratogenih efekata lijekova i ukazati na mogućnosti unapređenja prakse u ovom segmentu. Doktorskom disertacijom će biti unaprijeđeni naučnoistraživački kapaciteti CInMED.

#### B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Za potrebe istraživanja se koristi postojeća IT oprema – Oracle bazni server i Oracle Business Intelligence softver. Izrada sistema izvještavanja je finansijski podržana od strane CInMED. Kandidat će troškove istraživanja finansirati i lično iz sopstvenih prihoda. Istraživanje je finansijski i organizaciono izvodljivo.

#### B6. Spisak referenci

1. World Health Organization, WHO [Internet]. Geneva: WHO [pristup ostvaren 20. jul 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
2. Zakon o lijekovima, „Službeni list Crne Gore“ broj 80/2020
3. Kim JH, Scialli AR. *Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease*. Toxicol Sci. 2011;122(1):1-6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088. Erratum in: Toxicol Sci. 2012;125(2):613.
4. Arlett P. *Measuring the impact of risk communications: Robust analytical approaches are key*. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):635-636. <https://doi.org/10.1111%2Fbcpc.14222>
5. Institut za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) [Internet]. Podgorica: CInMED [pristup ostvaren 28. jula 2023.]. Dostupno na: <https://cinmed.me/wp-content/uploads/2022/12/Valproati-DHPC-za-lijekare.pdf>
6. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. *Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule*. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2015094. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15094.
7. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; *National Birth Defects Prevention Study*. *Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008*. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):51.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
8. Zomerdijs IM, Ruiters R, Houweling LM, Herings RM, Straus SM, Stricker BH. *Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study*. BJOG. 2015;122(8):1119-29. doi: 10.1111/1471-0528.13128.
9. Hämeen-Anttila K, Nordeng H, Kokki E et al. *Multiple information sources and consequences of conflicting information about medicine use during pregnancy: a multinational Internet-based survey*. J Med Internet Res. 2014;16(2):e60. doi: 10.2196/jmir.2939.
10. Nörby U, Noël-Cuppers B, Hristoskova S et al. *Online information discrepancies regarding safety of medicine use during pregnancy and lactation: an IMI ConcePTION study*. Expert Opin Drug Saf. 2021;20(9):1117-1124. doi: 10.1080/14740338.2021.1935865.
11. Odalovic, M., Vezmar Kovacevic, S., Ilic, K., et al. *Drug use before and during pregnancy in Serbia*. Int J Clin Pharm. 2012;34:719–727. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9665-8>
12. Odalovic, M., Vezmar Kovacevic, S., Nordeng, H., et al. *Predictors of the use of medications before and during pregnancy*. Int J Clin Pharm. 2013;35:408–416. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9750-7>



13. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. *Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts*. *Epilepsy Res.* 2008;81:1-13. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.04.022.
14. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. *Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs*. *Neurology.* 2008;71:1923-1924. doi:10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a.
15. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. *Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years*. *Epilepsy Behav.* 2011;22:240-246. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.06.014.
16. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. *Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism*. *JAMA.* 2013;309:1696-1703. doi: 10.1001/jama.2013.2270.
17. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study*. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
18. European Medicines Agency: *Women to be better informed of the risks of valproate use during pregnancy*. [Internet]. Amsterdam:EMA [pristup ostvaren 20.jula 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-cmdh-agrees-strengthen-warnings-use-valproate\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-cmdh-agrees-strengthen-warnings-use-valproate_en.pdf)
19. Toussi M, Isabelle B, Tcherny-Lessenot S, de Voogd H, Dimos V, Kaplan S. *Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A cross-sectional survey among physicians in Europe*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(3):283-291. doi: 10.1002/pds.5119.
20. Wise J. *Women still not being told about pregnancy risks of valproate* *BMJ.* 2017;358 :j4426. doi:10.1136/bmj.j4426.
21. Toussi M, Shlaen M, Coste F, de Voogd H, Dimos V, Kaplan S. *Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A drug utilisation study in Europe*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30:292–303. <https://doi.org/10.1002/pds.5166>
22. European Medicines Agency, EMA [Internet]. Amsterdam: EMA [pristup ostvaren 20. jula 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en.pdf)
23. Hughes JE, Buckley N, Looney Y, et al. *Awareness, knowledge and practice of healthcare professionals following implementation of a Pregnancy Prevention Program for sodium valproate in Ireland: a multi-stakeholder cross-sectional study*. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(8):965-977. doi: 10.1080/14740338.2021.1933429.
24. Oliveri NMB, Hansen JM, Almarsdóttir AB, Jacobsen R. *The Awareness and Adherence of the Valproate Pregnancy Prevention Program: A Questionnaire Survey among Healthcare Professionals, Pharmacists, and Patients in Denmark*. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2215. doi: 10.3390/ijerph20032215.
25. Fauvelle K, Bigna JJ. *Compliance with Prescribing and Dispensing Conditions for Valproate and Related Substances in Girls and Women of Childbearing Potential: A Survey of Community Pharmacists in France*. *Drug Saf.* 2023;46(2):121-128. doi: 10.1007/s40264-022-01234-8. Erratum in: *Drug Saf.* 2022 Dec 20
26. McTaggart S, MacColl G, Gronkowski K, Wood R, Leach JP, Bennie M. *Impact of regulatory safety notices on valproate prescribing and pregnancy outcome among women of child-bearing potential in Scotland: a population-based cohort study*. *BMJ Open.* 2022;12(4):e058312. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058312.
27. Abtahi S, Pajouheshnia R, Durán CE, et al. *Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study*. *Drug Saf.* 2023;46(7):689-702. doi: 10.1007/s40264-023-01314-3.



28. European Medicines Agency, EMA [Internet] Amsterdam. [pristup ostvaren 23. avgusta 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate>.
29. Institut za javno zdravlje Crne Gore, IJZ CG [Internet]. Podgorica: JZCG: [pristup ostvaren 20. jula 2023.]. Dostupno na: <https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/web.repository/ijzcg-media/files/1589551634-analiza-upotrebe-ljekova-za-2018.pdf>
30. Krejcie R.V. & Morgan D.W. *Determining sample size for research activities*. Educational and Psychological Measurement. 1970;30(3):607–610. doi:10.1177/001316447003000308.

**Mišljenje i prijedlog komisije**

Na osnovu uvida u priloženu dokumentaciju i detaljne analize iste od strane Komisije, izlaganja kandidata i diskusije, te uvida u inoviranu prijavu teme, Komisija je zaključila da je predložena tema naučno opravdana i originalna, plan istraživanja je precizno postavljen i definisan, metodologija je precizna i jasna.

Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj Izvještaj i odobre nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji Mr pharm. Veselinke Vukićević.

**Prijedlog izmjene naslova**

Komisija je predložila izmjenu naslova teme iz "Efekti implementacije dodatnih mjera minimizacije rizika na propisivačku praksu valproata u Crnoj Gori" u „Efekti implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori“.

**Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora**

/

**Planirana odbrana doktorske disertacije**

2025. godina

**Izdvojeno mišljenje**

(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

Ime i prezime

**Napomena**

/

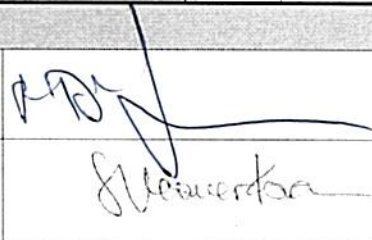
**ZAKLJUČAK**

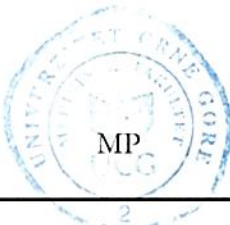
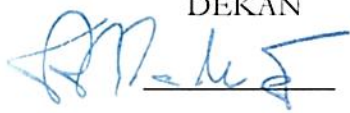
Predložena tema po svom sadržaju <b>odgovara</b> nivou doktorskih studija.	<b>DA</b>	<b>NE</b>
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	<b>DA</b>	<b>NE</b>
Kandidat <b>može</b> na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.	<b>DA</b>	<b>NE</b>

**Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata**

Prof. dr Snežana Crnogorac, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednica

Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević, redovna profesorica Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor – član



Doc.dr Snežana Mugoša, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore komentor	<i>Snežana Mugoša</i>
Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član	<i>Nataša Duborija Kovačević</i>
Prof. dr Vesna Miranović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član	<i>Prof. dr Vesna Miranović</i>
<p>U Podgorici,</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">  <div style="text-align: center;"> <p>DEKAN</p>  </div> </div>	



## PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Snežana Crnogorac, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednica	
Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević, redovna profesorica Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor – član	
Doc. dr Snežana Mugoša, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore komentor	
Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član	
Prof. dr Vesna Miranović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



UNIVERZITET CRNE GORE  
MEDICINSKI FAKULTET

Primijeno: 26.02.2024

Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	8015-2		

UNIVERZITET CRNE GORE  
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Mr pharm. Veselinka Vukićević
Fakultet	Medicinski fakultet, Podgorica
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	8/2019
Ime i prezime roditelja	Stanka i Milorad Luburić
Datum i mjesto rođenja	12.10.1973. Nikšić, Crna Gora
Adresa prebivališta	Sava Čelebića 12, Podgorica
Telefon	063 205 911
E-mail	veselinka.vukicevic@cinmed.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	2019/2020 i dalje: doktorand – akademske doktorske studije, studijski program Farmacija, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore 1992-1998. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, prosječna ocjena 9.72 1988-1992. Gimnazija „Stojan Cerović“ Nikšić, diploma Luča I 1980-1988. Osnovna škola „Olga Golović“ Nikšić, diploma Luča I
Radno iskustvo	2020 i dalje: Institut za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) Odjeljenje za farmakovigilancu 2010-2020. Agencija za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS) Odjeljenje za farmakovigilancu 2009-2010. PZU Apoteka Meditas, Podgorica 2004-2008. Veledrogerija St. Galen, Podgorica 2003-2004. ZU Apoteke Crne Gore „Montefarm“
Popis radova	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Vukicevic V, Janic NL, Kirvalidze T, Savage RL, Yue QY. <i>Balance Disorder as a Potential Cause of Fall in Patients Taking Enzalutamide</i> [abstract]. In: 22nd ISoP Annual Meeting “Putting Patients First in Pharmacovigilance: International Perspectives from Global South” 6–9 November 2023 Bali, Indonesia. Drug Saf. 2023;46:1173–1295. <a href="https://doi.org/10.1007/s40264-023-01350-z">https://doi.org/10.1007/s40264-023-01350-z</a></li><li>2. Vukićević V. <i>Kako do pouzdanih informacija o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i dojenja</i>. Bilten Farmaceutске komore Crne Gore. 2023;14:12-14.</li><li>3. Vukićević V. <i>Neželjeni događaji nakon primjene vakcina protiv COVID-19 prijavljeni Institutu za lijekove i medicinska sredstva</i>. Bilten Farmaceutске komore Crne Gore. 2023;13:35-39.</li><li>4. Vukicevic V, Stankovic M, Vujovic S, Mugosa S. <i>First Patients Reports in Montenegro</i> [abstract]. In: 21th ISoP Annual Meeting 2022 „A New Era of Pharmacovigilance:</li></ol>



	<p>challenges and opportunities“ Drug Saf. 2022;45:1111–1327. <a href="https://doi.org/10.1007/s40264-022-01219-7">https://doi.org/10.1007/s40264-022-01219-7</a></p> <p>5. Vukićević V. <i>Pisma zdravstvenim radnicima – sistem za brzu implementaciju novih saznanja važnih za bezbjednu primjenu lijekova</i>. Bilten Farmaceutске komore Crne Gore. 2022;12:14-16.</p> <p>6. Vukicevic V, Stankovic M. Vujovic S. <i>Spontaneously Reported Adverse Events Following Immunisation with Sputnik V Vaccine in Montenegro</i> [abstract]. In: 20th ISoP Annual Meeting 2021 “Integrated pharmacovigilance for safer patients” Drug Saf. 2021;44:1391–1470. <a href="https://doi.org/10.1007/s40264-021-01129-0">https://doi.org/10.1007/s40264-021-01129-0</a></p> <p>7. Vukićević V. <i>Koliko katastrofa mogu spriječiti farmaceuti – Uloga farmaceuta u implementaciji dodatnih mjera minimizacije rizika</i>. Bilten Farmaceutске komore Crne Gore. 2020;11:13-16.</p> <p>8. Vukićević V, Stanković M. <i>Edukativna kampanja - saradnja CALIMS i UMC</i>. poster prezentacija, Treći Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Budva, 2019.</p>
<b>NASLOV PREDLOŽENE TEME</b>	
Na službenom jeziku	Efekti implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori
Na engleskom jeziku	Impact of the Pregnancy Prevention Programme implementation on prescribing of valproates to women of reproductive age in Montenegro
<b>Obrazloženje teme</b>	
<p>Farmakovigilanca je, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) naučna disciplina koja obuhvata aktivnosti vezane za detekciju, prikupljanje, procjenu, prevenciju i reagovanje na neželjena dejstva lijekova, kao i druge probleme u vezi sa njihovom primjenom (1). Prema regulativi Evropske unije (EU), ali i prema Zakonu o lijekovima („Službeni list CG“ br. 080/20) neželjenim dejstvom lijeka se smatra svaki njegov štetni i nenamjerno izazvani efekat (2). Iako se početak razvoja farmakovigilance kao naučne discipline vezuje za teratogeni efekat talidomida (3), nedostatak pouzdanih informacija i neadekvatno informisanje o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i dalje značajno otežava donošenje važnih odluka, kako pacijentkinjama tako i zdravstvenim radnicima.</p>	
<p>Za određene lijekove sa poznatim teratogenim efektom, u Crnoj Gori, kao i u zemljama EU, obavezna je implementacija dodatnih mjera minimizacije rizika - Programa prevencije trudnoće (<i>Pregnancy Prevention Programme, PPP</i>). U pitanju je set aktivnosti i mjera koje se sprovode u cilju minimizacije rizika od teratogenosti: obavezno testiranje na trudnoću prije početka terapije, obavezna primjena pouzdane kontracepcije tokom terapije, distribucija edukativnih materijala za zdravstvene radnike i pacijente, vizuelna upozorenja na pakovanju lijeka i sl. Na zahtjev CInMED, PPP je u Crnoj Gori implementiran za određene lijekove (valproati, retinoidi, lenalidomid, vismodegib) u skladu sa praksom u zemljama EU, pri čemu je implementacija programa obaveza farmaceutske kompanije koja je nosilac dozvole za lijek.</p>	



Uspješna implementacija *PPP*, kao i procjena efekata preduzetih mjera predstavlja veliki izazov. Brojna istraživanja govore da se uprkos preduzetim mjerama i dalje bilježe posljedice teratogenih efekata lijekova, a Evropska agencija za lijekove (*European Medicines Agency, EMA*) je tim povodom donijela Strategiju za mjerenje uticaja farmakovigilance, koja je prva ove vrste u svijetu (4).

Poseban značaj sa aspekta prevencije teratogenosti imaju valproati (natrijum valproat, valproinska kiselina), dobro poznati lijekovi koji su u Crnoj Gori odobreni za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja, a u nekim zemljama i za prevenciju migrene. Iako je teratogeni efekat ovih lijekova poznat, zbog nezadovoljavajućih rezultata mjera koje su bile na snazi od 2014. godine, *EMA* je 2018. godine donijela odluku o obaveznoj implementaciji *PPP*, koji je implementiran i u Crnoj Gori. Program se sastoji od više elemenata i edukativnih materijala (Vodič za propisivače, Vodič za pacijentkinje, Kartica za pacijentkinje, Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom pri primjeni valproata, Pismo za ljekare, Pismo za farmaceute, Poster podsjetnik za apoteke, Vizuelno upozorenje na pakovanju lijeka) koji se distribuiraju jednom godišnje, a sadrže informacije o preporukama, restrikcijama i kontraindikacijama u vezi sa primjenom valproata kod djevojaka i žena reproduktivne dobi (5). Na nivou EU su realizovana brojna istraživanja u cilju procjene efekata implementacije ovih mjera, dok će istraživanje koje je planirano u okviru ove doktorske disertacije procijeniti efekte implementacije Programa prevencije trudnoće za valproate u Crnoj Gori i dodatno po prvi put uključiti muškarce u procjenu, na osnovu novih preporuka iz Velike Britanije.

#### Pregled istraživanja

Trudnice po pravilu ne učestvuju u kliničkim ispitivanjima lijekova, dok informacije o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće, koje se prikupljaju nakon stavljanja lijeka u promet, pacijentima i zdravstvenim radnicima postaju dostupne tek nakon nekoliko godina. Novija istraživanja pokazuju da i za lijekove koji su odobreni od strane Američke Uprave za hranu i lijekove (*U.S. Food & Drug Administration, FDA*) u periodu od januara 2010. do decembra 2019. u svega oko 20% slučajeva uputstva sadrže jasne podatke o primjeni lijeka u toku trudnoće i dojenja kod ljudi (6).

Sa druge strane, studija o primjeni lijekova u toku trudnoće, sa akcentom na prvi trimestar i lijekove koji se izdaju na ljekarski recept, koju su sproveli *Mitchell* i saradnici, je pokazala da je primjena lijekova u toku trudnoće u porastu, kao i da većina žena u nekom periodu tokom trudnoće koristi bar jedan lijek (7). Istraživanje o propisivanju potencijalno teratogenih lijekova 12 mjeseci prije i u toku trudnoće, sprovedeno u Holandiji, obuhvatilo je 203.962 trudnoće evidentirane u periodu od 1999. do 2007. godine. Zaključak ovog istraživanja je da je kod 5% trudnica primijenjen lijek sa potencijalnim teratogenim dejstvom, dok je 0,66% trudnica primilo lijek iz kategorije *X* prema *FDA* kategorizaciji lijekova (8).

Čak i kada su efekti primjene lijeka u trudnoći poznati, multinacionalna istraživanja sprovedena putem anonimnih *on-line* upitnika pokazuju da različiti izvori informacija često sadrže neusaglašene, pa čak i kontradiktorne informacije, što dodatno otežava donošenje ispravnih odluka, a može rezultirati i prestankom primjene terapije usljed zabrinutosti pacijentkinje. Iz ovih razloga, potrebno je da pouzdane, na dokazima zasnovane i usaglašene informacije o bezbjednosti primjene lijeka u toku trudnoće budu lako dostupne zdravstvenim radnicima, ali i pacijentima (9-10).

Kada su u pitanju zemlje okruženja, istraživanja na temu primjene lijekova u toku trudnoće su takođe pokazala da sa trudnoćom raste izloženost lijekovima. *Odalović* i saradnici su, analizom



propisivanja u Srbiji, došli do zaključka da sa trudnoćom raste prije svega izloženost lijekovima koji se izdaju na ljekarski recept, dok je primijećeno da se u toku trudnoće smanjuje samomedikacija, odnosno primjena lijekova koji se izdaju bez ljekarskog recepta (11). Osim toga, isti autor, istraživanjem koje je obuhvatilo analizu podataka prikupljenih za 236 žena, sa ciljem analize karakteristika majke koje utiču na potrebu primjene lijekova u toku trudnoće, zaključuje da je primjena lijekova u periodu prije trudnoće najznačajniji faktor koji utiče na primjenu lijekova u toku trudnoće (12).

Na nivou EU, posebna pažnja je posvećena teratogenim efektima antiepileptika, prije svega valproata (natrijum valproat, valproinska kiselina). *Meador* i saradnici u rezultatima sistematskog pregleda literature navode da je incidenca kongenitalnih anomalija kod djece čije su majke imale epilepsiju približno tri puta veća u odnosu na zdrave žene. Ovaj rizik je značajno veći kod djece koja su *in utero* izložena valproatima (13). Istraživanja su pokazala da 30-40% djece predškolskog uzrasta koja su bila izložena valproatima *in utero* ima razvojne probleme, te da je rizik od malformacija kod djece izložene valproatima u toku trudnoće oko 10% u odnosu na 2-3% kod ostale djece. Dalje, izloženost valproatima u toku trudnoće je povezana sa povišenim rizikom od poremećaja tipa autizma ili simptoma poremećaja hiperaktivnosti sa deficitom pažnje (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD*) (14 - 16). Koeficijent inteligencije izmjeren kod djece od 6 godina koja su *in utero* bila izložena valproatima je bio prosječno 7-10 bodova niži u odnosu na djecu izloženu drugim antiepilepticima (17).

Na osnovu ovih informacija, *EMA* je 2014. godine donijela preporuke za ograničenje primjene valproata kod žena i djevojaka (18). Ove mjere je nosilac dozvole za lijekove koji sadrže valproate, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva, krajem 2014. godine implementirao i u Crnoj Gori. Studija presjeka, koja je sprovedena 2016. godine među ljekarima u 5 zemalja EU je pokazala da su ove mjere dale određene rezultate kada je u pitanju informisanost zdravstvenih radnika – 92,1% ljekara je potvrdilo da informiše pacijentkinje o riziku primjene valproata u toku trudnoće (19). Međutim, uprkos ovim mjerama, *Wise* je 2017. godine ustanovio da oko 2/3 žena koje su koristile valproate nijesu bile svjesne upozorenja koja se odnose na teratogenost (20). Takođe, multinacionalna studija o upotrebi lijeka u zemljama EU koja je obuhvatila podatke iz Francuske, Njemačke, Švedske i Velike Britanije je pokazala ograničen efekat preduzetih mjera (21).

Nezadovoljavajući efekti preduzetih mjera za prevenciju teratogenih efekata valproata su bili povod za prvu javnu raspravu o procjeni bezbjednosti lijeka na nivou EU, koju je organizovala *EMA* 26.09.2017. godine. Nakon toga, 2018. godine, *EMA* je uvela još strožije restrikcije primjene valproata uz obaveznu implementaciju *PPP*, sa ciljem minimizacije rizika od teratogenosti (22). Krajem 2018. godine *PPP* je implementiran i u Crnoj Gori, od strane nosioca dozvole za lijek, u saradnji sa *CInMED*. Tom prilikom su distribuirani edukativni materijali koji su sadržali sljedeće elemente:

1. Vodič za zdravstvene radnike
1. Godišnji obrazac o upoznatosti sa rizikom primjene valproata
2. Poster podsjetnik za farmaceuta
3. Pismo za ljekara
4. Pismo za farmaceuta
5. Vodič za pacijentkinju
6. Kartica za pacijentkinju

Edukativni materijali sadrže detaljne informacije o preporukama, kontraindikacijama i restrikcijama u vezi sa primjenom valproata kod djevojaka i žena reproduktivne dobi (5).



Redistribucija edukativnog materijala se obavlja jednom godišnje, dok je od 2019. godine u Crnoj Gori u prometu pakovanje lijeka koje sadrži vizuelno i tekstualno upozorenje na rizik od teratogenosti. Implementacijom PPP su obuhvaćeni ljekari opšte prakse, specijalisti ginekologije, neurologije, psihijatrije, neuropsihijatrije, farmaceuti, kao i pacijentkinje koje koriste valproate.

Nakon implementacije PPP u zemljama EU su realizovana brojna istraživanja u cilju procjene efekata PPP na propisivanje valproata i prevenciju teratogenih efekata. Studija presjeka koja je realizovana u Irskoj putem anonimnih upitnika je obuhvatila ljekare opšte prakse, farmaceute i specijaliste. Rezultati ovog istraživanja govore da iako je većina zdravstvenih radnika upoznata sa rizikom od teratogenih efekata valproata, značajan broj specijalista potcjenjuje ovaj rizik (23). Slično ispitivanje je, kao dio multinacionalne studije inicirane od strane EMA, putem anonimnih upitnika sprovedeno u Danskoj u periodu od januara 2019. do septembra 2020. godine. Zaključak ovog istraživanja je da je većina zdravstvenih radnika i pacijenata svjesna rizika od teratogenih efekata valproata, ali da se ipak u praksi nedovoljno poštuju preporuke navedene u Programu, te da je uticaj ovog programa nedovoljan (24). Analiza propisivanja valproata u Francuskoj je sprovedena putem dvije prospektivne studije 2018. i 2020. godine, a pokazala je da nakon 2017. godine nije došlo do značajnog unapređenja prakse, pri čemu je zabilježeno izraženije poštovanje preporuka od strane neurologa, u odnosu na ostale specijaliste (25). Međutim, u Škotskoj je izvršena analiza svih recepata za valproate koji su propisivani ženama, u periodu od 2011. do 2019. godine, pri čemu su podaci dobijeni iz nacionalnog informacionog sistema za recepte kao i iz registara trudnoće. Rezultati ove analize su pokazali da je nakon implementacije mjera prevencije došlo do značajnog smanjenja stope žena reproduktivne dobi kojima su propisivani valproati, dok je broj trudnoća kod žena na terapiji valproatima dvostruko manji (26).

Konačno, u junu 2023. godine su objavljeni rezultati velike studije koja je realizovana na zahtjev EMA, a kojom su obuhvaćene elektronske baze podataka u 5 zemalja: Danskoj, Španiji, Holandiji, Velikoj Britaniji i Italiji (Toskana). Cilj ovog istraživanja je procjena uticaja mjera minimizacije rizika od teratogenog efekta valproata koje su implementirane 2018. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno 69.533 pacijentkinja reproduktivne dobi koje su koristile valproate u navedenim zemljama u periodu od 2010. do 2020. godine. Pokazalo se da je u Italiji, Španiji i Velikoj Britaniji nakon implementacije mjera došlo do značajnog smanjenja primjene valproata kod žena reproduktivne dobi, dok u Holandiji ovo smanjenje nije bilo značajno u poređenju sa ranijim periodom. Ipak, stopa primjene kontraceptiva istovremeno sa valproatima je niska u svim zemljama (<25%) a povećana je nakon implementacije PPP samo u Holandiji. Još uvijek se evidentira značajan broj trudnoća pri primjeni valproata, ali je ovaj broj nakon implementacije PPP smanjen u Italiji, Španiji i Holandiji, dok je u Velikoj Britaniji veći u odnosu na prethodni period. Konačan zaključak ovog istraživanja je da primjena mjera za minimizaciju rizika od teratogenosti valproata zahtijeva kontinuirani nadzor, kako bi se procijenila potreba za dodatnim mjerama u budućnosti (27).

Agencija za lijekove Velike Britanije (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA*) je u decembru 2022. godine donijela nove preporuke, koje se odnose na restrikciju primjene valproata kod osoba mlađih od 55 godina oba pola, zbog rizika za potomstvo u slučaju primjene valproata u trudnoći, kao i zbog moguće smanjene plodnosti muškaraca na terapiji valproatima, a trenutno se na nivou EU procjenjuje rizik od neurorazvojnih poremećaja kod djece čiji su očevi bili izloženi valproatima (28).

Iako su prve mjere minimizacije rizika od teratogenosti primijenjene 2014. godine, a zatim 2018. godine implementiran Program prevencije trudnoće, u Crnoj Gori i zemljama regiona do sada



nije analizirana bezbjednost primjene valproata, niti uticaj implementacije *PPP* na propisivanje ovih lijekova. Analiza upotrebe lijekova propisanih na recept u Crnoj Gori za 2018. godinu, koju je objavio Institut za javno zdravlje Crne Gore, navodi valproate (natrijum valproat, valproinska kiselina) kao jedan od 10 najčešće propisivanih lijekova za nervni sistem (29) što dodatno ukazuje na značaj uspješne implementacije mjera za prevenciju teratogenog djelovanja ovih lijekova u Crnoj Gori.

### **Cilj i hipoteze**

Cilj istraživanja je utvrditi efekte implementacije *PPP* na propisivanje valproata u Crnoj Gori, po uzoru na praksu u zemljama EU, a po preporukama EMA. Rezultati istraživanja omogućiće poređenje efekata implementacije *PPP* u Crnoj Gori sa rezultatima implementacije istih mjera u zemljama EU i ukazati na eventualne potrebe adaptiranja programa u cilju bolje implementacije na nacionalnom nivou.

Opšti cilj istraživanja:

1. Utvrditi efekte implementacije Programa prevencije trudnoće na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori.

Posebni ciljevi istraživanja:

2. Izvršiti analizu propisivanja valproata kod pacijenata ženskog i muškog pola u Crnoj Gori.
3. Utvrditi učestalost propisivanja kontracepcije pacijentkinjama reproduktivne dobi koje koriste valproate, prije i poslije implementacije *PPP*.
4. Utvrditi broj slučajeva trudnoće kod žena izloženih valproatima, prije i poslije implementacije *PPP*.
5. Analizirati prediktivnost demografskih i kliničkih podataka pacijentkinja na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori.
6. Utvrditi stepen informisanosti, stavove i ponašanje u vezi sa implementacijom *PPP*, pacijentkinja reproduktivne dobi na terapiji valproatima u Crnoj Gori.
7. Predložiti model unapređenja implementacije *PPP* u Crnoj Gori.

Na osnovu navedenih ciljeva, postavljene su sljedeće hipoteze:

H01: Implementacija *PPP* je značajno uticala na smanjenje propisivanja valproata kod žena reproduktivne dobi u Crnoj Gori.

H02: Implementacija *PPP* je uticala na smanjenje udjela pacijentkinja reproduktivne dobi u ukupnom propisivanju valproata u Crnoj Gori

H03: Propisivanje kontracepcije kod pacijentkinja reproduktivne dobi na terapiji valproatima je češće nakon implementacije *PPP*

H04: Broj slučajeva trudnoće kod žena na terapiji valproatima je nakon implementacije *PPP* značajno manji u odnosu na period prije implementacije *PPP*.

H05: Propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi je u vezi sa određenim demografskim i kliničkim podacima pacijentkinja

H06: Pacijentkinje reproduktivne dobi na terapiji valproatima u Crnoj Gori su primile i razumjele edukativne materijale namijenjene pacijentkinjama u okviru implementacije *PPP*

H07: Implementaciju *PPP* u Crnoj Gori je potrebno unaprijediti u cilju uspješnije implementacije.

### **Materijali, metode i plan istraživanja**

Za potrebe istraživanja će biti dostupni podaci u informacionom sistemu primarne zdravstvene zaštite (*IS PZZ*), u periodu nakon 01.01.2016. godine. Podaci obuhvataju informacije o propisivanim lijekovima, dijagnozama i anamnestičkim podacima, za pacijente kojima je

najmanje jednom u ovom periodu propisan valproat. Dostupni podaci se odnose na informacije koje u IS unosi izabrani doktor i izabrani ginekolog. Za potrebe istraživanja će biti korišćeni anonimizirani podaci, istraživači neće imati uvid u lične podatke pacijenata i zdravstvenih radnika. Dodatno, za potrebe istraživanja će biti korišćeni i podaci o potrošnji valproata u Crnoj Gori, uz saglasnost Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore i CInMED-a. Dijagnoze i indikacije će biti kategorisane u skladu sa Međunarodnom klasifikacijom bolesti (MKB klasifikacija) dok će lijekovi biti prikazani prema internacionalnom nezaštićenom nazivu (INN) i Anatomsko terapijsko-hemijskoj klasifikaciji (ATC).

Istraživanje je podijeljeno u tri segmenta.

1. Prvi segment istraživanja se odnosi na opservacionu, retrospektivnu, nacionalnu studiju u cilju analize propisivanja valproata u Crnoj Gori. Istraživanjem će biti obuhvaćeni podaci u IS PZZ za period od 01.01.2016. do 31.12.2022. godine.

Kriterijum za uključnje pacijenata: najmanje jedan propisan recept za valproate u navedenom periodu. Istraživanjem će biti obuhvaćeni pacijenti muškog i ženskog pola. Analizom će biti obuhvaćen broj pacijenata, broj propisanih i realizovanih recepata za valproate, kao i broj propisanih i izdatih pakovanja lijeka, po godinama. Podaci će biti stratifikovani prema INN lijeka koji sadrži valproate, polu i starosti pacijenta, indikaciji i mjestu propisivanja lijeka, kao i specijalnosti propisivača. Indikacije za propisivanje valproata će biti klasifikovane u četiri grupe indikacija:

- a) indikacije koje se odnose na epilepsiju
- b) indikacije koje se odnose na psihijatrijske poremećaje
- c) indikacije koje se odnose na migrenu
- d) sve ostale indikacije.

2. Drugi segment istraživanja se odnosi na opservacionu, retrospektivnu, nacionalnu studiju u cilju detaljne analize efekata implementacije PPP na propisivanje valproata kod žena reproduktivne dobi. Istraživanjem će biti obuhvaćeni podaci IS PZZ u periodu nakon 01.01.2016. Kriterijumi za uključnje:

- pacijenti ženskog pola,
- uzrast pacijentkinja: 12-55 godina,
- prvi propisan recept za valproate do 01.01.2023.

Kriterijumi za isključenje:

- nema realizovanih recepata za valproate u periodu nakon 01.01.2016.

Predmet analize će biti:

- propisivanje valproata,
- propisivanje ostalih lijekova odobrenih za indikacije u kojima je propisivan valproat,
- propisivanje lijekova za kontracepciju,
- identifikacija i analiza slučajeva trudnoće izložene valproatima.

Indikacije će biti klasifikovane u grupe indikacija koje se odnose na epilepsiju, psihijatrijske poremećaje, migrenu i ostale dijagnoze. Analizom će biti obuhvaćeno propisivanje valproata i ostalih lijekova odobrenih za terapiju epilepsije, bipolarnog poremećaja i prevenciju migrene. Primjena kontracepcije će biti posmatrana kao recepti za sve lijekove odobrene za ovu namjenu i dijagnoze koje se odnose na kontracepciju, u periodu izloženosti valproatima. Za potrebe detekcije slučajeva trudnoće izložene valproatima će biti selektovane pacijentkinje sa evidencijom bar jedne od dijagnoza koje se odnose na trudnoću, prekid trudnoće i porođaj, u posmatranom periodu. Identifikovani slučajevi će biti selektovani i izvršiće se detaljna analiza anonimiziranih kartona pacijentkinja. Biće ustanovljen broj i karakteristike (starost pacijentkinje,



indikacija propisivanja valproata, mjesto propisivanja) trudnoća izloženih valproatima u periodu prije i nakon implementacije PPP.

3. Treći segment istraživanja se odnosi na studiju presjeka, kojom će u periodu 01.06.2024. – 01.10.2024. biti ispitana informisanost, stavovi i ponašanje pacijentkinja na terapiji valproatima u vezi sa implementacijom PPP. Kriterijumi za uključenje:

- uzrast 16-40 godina,
- najmanje jedan propisan recept za valproate u prethodnih 12 mjeseci.

Kriterijumi za isključenje:

- pacijentkinje koje, prema procjeni izabranog doktora, nijesu u stanju da samostalno razumiju i popune upitnik
- pacijentkinje koje nijesu voljne da učestvuju u istraživanju (ne žele da potpišu informisani pristanak).

Kao instrument istraživanja biće kreiran upitnik, po uzoru na javno dostupne upitnike korišćene u iste svrhe u zemljama EU, uz poštovanje smjernice EMA, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators*. Istraživanje će biti realizovano u po jednom gradu u centralnoj, južnoj i sjevernoj regiji Crne Gore, uz saglasnost zdravstvenih ustanova u kojima će biti realizovano. Veličina uzorka je 240 pacijentkinja, određena na osnovu procijenjenog broja pacijentkinja navedenog uzrasta na terapiji valproatima, primjenom tabele autora Krejcie&Morgan (1970)(30). Ispitanice će upitnik popunjavati dobrovoljno, anonimno, prilikom posjete izabranom doktoru, uz informisani pristanak pacijentkinja ili njihovih roditelja/staratelja za pacijentkinje mlade od 18 godina.

Za potrebe istraživanja, anonimizirani podaci će iz IS PZZ biti ekstrahovani u vidu *Data Warehouse (DWH)*. Ekstrakcija i filtriranje podataka će biti izvršeno od strane IT kompanije koja održava IS zdravstvene zaštite, kao i IS CInMED, što garantuje kvalitet i bezbjednost podataka. Za kreiranje sistema izvještavanja korišćen je *Oracle Business Intelligence* softver. Za potrebe prvog segmenta istraživanja, prvi modul sistema izvještavanja je kreiran na osnovu iskustva, po uzoru na sistem izvještavanja koji je realizovan u okviru projekta *Monitoring the prescription of diclofenac with the aim of optimisation of its safe use, Grant Contract – External Actions Of The European Union – CFCU/MNE/128, project manager: Maja Stanković*, nosilac projekta: Institut za lijekove i medicinska sredstva, u kojem je doktorandkinja učestvovala u svojstvu istraživača. Za potrebe drugog segmenta istraživanja, kreiran je drugi modul sistema izvještavanja, na osnovu zahtjeva i specifikacije doktorandkinje i mentora.

Statistička analiza će biti izvršena pomoću *Microsoft Excel* i upotrebom softvera *PASW (Predictive Analytics SoftWare)* verzija 26.0, (*SPSS Inc., Chicago, Illinois*). U obradi podataka će biti korišćena deskriptivna i inferencijalna statistika. Deskriptivnom statistikom će biti opisano kretanje broja propisanih i izdatih receptata valproata kroz godine koje obuhvata period istraživanja, kao i dostupni demografski i klinički podaci pacijenata i propisivača. Kontinuirane promenljive biće izražene kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD), sa opsegom, a kategorički podaci će biti predstavljeni u procentima. Ukoliko podaci budu pokazali normalnu distribuciju, biće korišćeni parametarski testovi (Studentov t-test), u suprotnom neparametarski (*Mann Whitney U test*) za poređenje propisivanja valproata prije i posle uvođenja PPP. Multiplom logističkom regresionom analizom će biti testiran uticaj varijabli kao što su pol, starost, indikacija propisivanja, specijalnost propisivača i mjesto propisivanja na predikciju smanjenja propisivanja valproata. Model logističke regresije biće građen korišćenjem postepenog (*stepwise*) modela za isključivanje varijabli, sa pragom od 0,1. Rezultati regresije biće prezentovani kao odnosi šansi (*odds ratio, OR*) i njihovi 95% intervali pouzdanosti (*confidence interval, CI*). p-vrednost  $<0,05$  će biti smatrana statistički značajnom. Podaci će biti prikazani tekstualno, tabelarno i grafički.



Istraživanje će se sprovesti u skladu sa aktuelnim etičkim načelima, Helsinškom deklaracijom 1964. kao i Zakonom o zaštiti podataka o ličnosti ("Službeni list Crne Gore", br. 079/08 od 23.12.2008, 070/09 od 21.10.2009, 044/12 od 09.08.2012, 022/17 od 03.04.2017). Lični podaci o pacijentkinjama, kao i lični podaci propisivača, neće biti dostupni istraživačima, već će biti analizirani anonimizirani podaci. Za potrebe istraživanja i korišćenje podataka u informacionom sistemu zdravstvene zaštite je pribavljena saglasnost Fonda za zdravstveno osiguranje Crne Gore, kao i saglasnost CInMED za korišćenje podataka koje prikuplja CInMED. Odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore će biti zatraženo nakon odobrenja teme doktorske disertacije.

#### Očekivani naučni doprinos

Istraživanjem će biti izvršena analiza propisivanja valproata na osnovu podataka u Informacionom sistemu primarne zdravstvene zaštite. Biće utvrđen uticaj implementacije Programa prevencije trudnoće kao regulatorne mjere, na propisivanje i minimizaciju teratogenih efekata lijeka. Takođe, biće ispitan uticaj demografskih i kliničkih podataka pacijentkinja na propisivanje valproata ženama reproduktivne dobi u Crnoj Gori, kao i stepen informisanosti, stavovi i ponašanje pacijentkinja reproduktivne dobi, na terapiji valproatima, u vezi sa implementacijom PPP.

Rezultati istraživanja će biti publikovani u relevantnim naučnim časopisima i prezentovani stručnoj javnosti putem stručnih i naučnih skupova u zemlji i inostranstvu. Istraživanje će obezbijediti podatke na osnovu kojih će biti predloženo unapređenje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori. Istraživanje će skrenuti pažnju zdravstvenih radnika i pacijentkinja na značaj prevencije teratogenog djelovanja lijekova, ali i na značaj aktivnog prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijekova primijenjenih u periodu trudnoće. Doktorska disertacija će CInMED kao regulatornom organu omogućiti uvid u uspješnost implementacije PPP u cilju smanjenja rizika od teratogenih efekata lijekova i ukazati na mogućnosti unapređenja prakse u ovom segmentu. Doktorskom disertacijom će biti unaprijeđeni naučnoistraživački kapaciteti CInMED.

#### Spisak objavljenih radova kandidata

1. Vukicevic V, Janic NL, Kirvalidze T, Savage RL, Yue QY. *Balance Disorder as a Potential Cause of Fall in Patients Taking Enzalutamide* [abstract]. In: 22nd ISoP Annual Meeting "Putting Patients First in Pharmacovigilance: International Perspectives from Global South" 6–9 November 2023 Bali, Indonesia. *Drug Saf.* 2023;46:1173–1295. <https://doi.org/10.1007/s40264-023-01350-z>
2. Vukićević V. *Kako do pouzdanih informacija o bezbjednosti primjene lijekova u toku trudnoće i dojenja*. *Bilten Farmaceutске komore Crne Gore.* 2023;14:12-14.
3. Vukićević V. *Neželjeni događaji nakon primjene vakcina protiv COVID-19 prijavljeni Institutu za lijekove i medicinska sredstva*. *Bilten Farmaceutске komore Crne Gore.* 2023;13:35-39.
4. Vukicevic V, Stankovic M, Vujovic S, Mugosa S. *First Patients Reports in Montenegro* [abstract]. In: 21th ISoP Annual Meeting 2022 „A New Era of Pharmacovigilance: challenges and opportunities“ *Drug Saf.* 2022;45:1111–1327. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01219-7>
5. Vukićević V. *Pisma zdravstvenim radnicima – sistem za brzu implementaciju novih saznanja važnih za bezbjednu primjenu lijekova*. *Bilten Farmaceutске komore Crne Gore.* 2022;12:14-16.
6. Vukicevic V, Stankovic M, Vujovic S. *Spontaneously Reported Adverse Events Following Immunisation with Sputnik V Vaccine in Montenegro* [abstract]. In: 20th ISoP Annual



Meeting 2021 “Integrated pharmacovigilance for safer patients” Drug Saf. 2021;44:1391–1470. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01129-0>

7. Vukićević V. *Koliko katastrofa mogu spriječiti farmaceuti – Uloga farmaceuta u implementaciji dodatnih mjera minimizacije rizika*. Bilten Farmaceutске komore Crne Gore. 2020;11:13-16.
8. Vukićević V, Stanković M. *Edukativna kampanja - saradnja CALIMS i UMC*. poster prezentacija, Treći Kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, Budva, 2019.

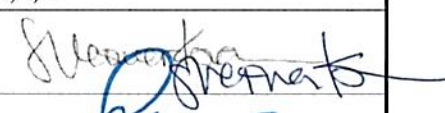

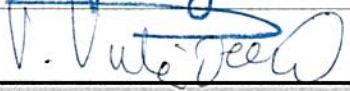
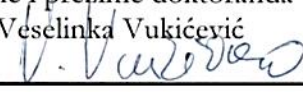
#### Popis literature

1. World Health Organization, WHO [Internet]. Geneva: WHO [pristup ostvaren 20. jul 2023.]. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance>
2. Zakon o lijekovima, „Službeni list Crne Gore“ broj 80/2020
3. Kim JH, Scialli AR. *Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease*. Toxicol Sci. 2011;122(1):1-6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088. Erratum in: Toxicol Sci. 2012;125(2):613.
4. Arlett P. *Measuring the impact of risk communications: Robust analytical approaches are key*. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(4):635-636. <https://doi.org/10.1111%2Fbcp.14222>
5. Institut za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) [Internet]. Podgorica: CInMED [pristup ostvaren 28. jula 2023.]. Dostupno na: <https://cinmed.me/wp-content/uploads/2022/12/Valproati-DHPC-za-ljekare.pdf>
6. Byrne JJ, Saucedo AM, Spong CY. *Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule*. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2015094. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.15094.
7. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; *National Birth Defects Prevention Study*. *Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008*. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(1):51.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
8. Zomerdijk IM, Ruiter R, Houweling LM, Herings RM, Straus SM, Stricker BH. *Dispensing of potentially teratogenic drugs before conception and during pregnancy: a population-based study*. BJOG. 2015;122(8):1119-29. doi: 10.1111/1471-0528.13128.
9. Hämeen-Anttila K, Nordeng H, Kokki E et al. *Multiple information sources and consequences of conflicting information about medicine use during pregnancy: a multinational Internet-based survey*. J Med Internet Res. 2014;16(2):e60. doi: 10.2196/jmir.2939.
10. Nörby U, Noël-Cuppers B, Hristoskova S et al. *Online information discrepancies regarding safety of medicine use during pregnancy and lactation: an IMI ConcePTION study*. Expert Opin Drug Saf. 2021;20(9):1117-1124. doi: 10.1080/14740338.2021.1935865.
11. Odalovic, M., Vezmar Kovacevic, S., Ilic, K., et al. *Drug use before and during pregnancy in Serbia*. Int J Clin Pharm. 2012;34:719–727. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9665-8>
12. Odalovic, M., Vezmar Kovacevic, S., Nordeng, H., et al. *Predictors of the use of medications before and during pregnancy*. Int J Clin Pharm. 2013;35:408–416. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9750-7>
13. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. *Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts*. Epilepsy Res. 2008;81:1-13. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2008.04.022.
14. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. *Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs*. Neurology. 2008;71:1923-1924. doi:10.1212/01.wnl.0000339399.64213.1a.



15. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. *Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years*. *Epilepsy Behav.* 2011;22:240-246. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.06.014.
16. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. *Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism*. *JAMA.* 2013;309:1696-1703. doi: 10.1001/jama.2013.2270.
17. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study*. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
18. European Medicines Agency: *Women to be better informed of the risks of valproate use during pregnancy*. [Internet]. Amsterdam:EMA [pristup ostvaren 20.jula 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-cmdh-agrees-strengthen-warnings-use-valproate\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-cmdh-agrees-strengthen-warnings-use-valproate_en.pdf)
19. Toussi M, Isabelle B, Tchery-Lessenot S, de Voogd H, Dimos V, Kaplan S. *Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A cross-sectional survey among physicians in Europe*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(3):283-291. doi: 10.1002/pds.5119.
20. Wise J. *Women still not being told about pregnancy risks of valproate* *BMJ.* 2017;358 :j4426. doi:10.1136/bmj.j4426.
21. Toussi M, Shlaen M, Coste F, de Voogd H, Dimos V, Kaplan S. *Effectiveness of risk minimisation measures for valproate: A drug utilisation study in Europe*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30:292–303. <https://doi.org/10.1002/pds.5166>
22. European Medicines Agency, EMA [Internet]. Amsterdam: EMA [pristup ostvaren 20. jula 2023.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en.pdf)
23. Hughes JE, Buckley N, Looney Y, et al. *Awareness, knowledge and practice of healthcare professionals following implementation of a Pregnancy Prevention Program for sodium valproate in Ireland: a multi-stakeholder cross-sectional study*. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(8):965-977. doi: 10.1080/14740338.2021.1933429.
24. Oliveri NMB, Hansen JM, Almarsdóttir AB, Jacobsen R. *The Awareness and Adherence of the Valproate Pregnancy Prevention Program: A Questionnaire Survey among Healthcare Professionals, Pharmacists, and Patients in Denmark*. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2215. doi: 10.3390/ijerph20032215.
25. Fauvelle K, Bigna JJ. *Compliance with Prescribing and Dispensing Conditions for Valproate and Related Substances in Girls and Women of Childbearing Potential: A Survey of Community Pharmacists in France*. *Drug Saf.* 2023;46(2):121-128. doi: 10.1007/s40264-022-01234-8. Erratum in: *Drug Saf.* 2022 Dec 20
26. McTaggart S, MacColl G, Gronkowski K, Wood R, Leach JP, Bennie M. *Impact of regulatory safety notices on valproate prescribing and pregnancy outcome among women of child-bearing potential in Scotland: a population-based cohort study*. *BMJ Open.* 2022;12(4):e058312. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058312.
27. Abtahi S, Pajouheshnia R, Durán CE, et al. *Impact of 2018 EU Risk Minimisation Measures and Revised Pregnancy Prevention Programme on Utilisation and Prescribing Trends of Medicinal Products Containing Valproate: An Interrupted Time Series Study*. *Drug Saf.* 2023;46(7):689-702. doi: 10.1007/s40264-023-01314-3.
28. European Medicines Agency, EMA [Internet] Amsterdam. [pristup ostvaren 23. avgusta 2023.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate>.
29. Institut za javno zdravlje Crne Gore, IJZ CG [Internet]. Podgorica: JZCG: [pristup ostvaren 20. jula 2023.]. Dostupno na: [https://s3.eu-central-](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/ijz-cg)



<p>1.amazonaws.com/web.repository/ijzcg-media/files/1589551634-analiza-upotrebe-ljekova-za-2018.pdf.</p> <p>30. Krejcie R.V. &amp; Morgan D.W. <i>Determining sample size for research activities</i>. Educational and Psychological Measurement. 1970;30(3):607–610. doi:10.1177/001316447003000308.</p>		
<b>SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM</b>		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević	
Drugi mentor	Doc. dr med. spec. Snežana Mugoša	
Doktorand	Mr Pharm. Veselinka Vukićević	
<b>IZJAVA</b>		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavila ni na jednom drugom fakultetu.		
<p>U Podgorici,          22.02.2024.</p> <p style="text-align: right;">Ime i prezime doktoranda          Veselinka Vukićević  </p>		